

7. Influencia de la subnutrición perinatal sobre el desarrollo de las células beta y la acción de la insulina: relación con la diabetes 2 adulta

CARMEN ÁLVAREZ ESCOLÁ y FERNANDO ESCRIVÁ PONS

Profesores de Bioquímica y Biología Molecular. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense

RESUMEN

La diabetes de tipo 2 es la endocrinopatía más común que padece el ser humano. Numerosos datos epidemiológicos indican que algunas condiciones que están presentes durante la etapa perinatal pueden incrementar el riesgo de esta enfermedad en la edad adulta. Entre esas condiciones ocupa un lugar importante el estado nutricional. Es bien conocido que la obesidad es un factor de riesgo clave para la diabetes de tipo 2. Sin embargo, el impacto de la subnutrición se ha estudiado menos. En este capítulo se efectúa una revisión acerca de las consecuencias de la subnutrición establecida en las etapas de desarrollo sobre dos aspectos que están alterados en el diabético adulto: la masa y función de las células beta pancreáticas y la sensibilidad tisular a la insulina.

SUMMARY

Type 2 diabetes is the most common endocrinopathy for the human being. Many epidemiological data have provided evidences to suggest that some conditions present during perinatal period can increase the risk for diabetes in the adulthood. Among these conditions, nutritional status is of most importance. It has been largely studied the obesity as a condition associated with an increased risk for diabetes. However, the impact of undernutrition in this respect is less known. This chapter constitutes a review of the consequences of early undernu-

trition on the two physiological aspects wich are mainly damaged in the adult diabetic: the pancreatic beta cell mass/function and the tissue insulin sensitivity.

1. INTRODUCCIÓN: ESTADO NUTRICIONAL Y DIABETES

La diabetes de tipo 2 es una patología que por su prevalencia y sus consecuencias a medio y largo plazo constituye un problema sanitario de enorme importancia. Su aparición y desarrollo están asociados tanto a factores endógenos como exteriores y dentro de estos últimos, el tipo de nutrición desempeña un papel relevante. Por otro lado, aunque la etiopatogenia de la diabetes es diversa y compleja, en su desarrollo siempre coexisten alteraciones que afectan a dos funciones: la capacidad tisular para responder a la insulina y la capacidad del páncreas para ajustar la producción de esta hormona a los requerimientos del organismo. Cada vez hay más datos que indican que la adquisición de estas capacidades puede verse afectada por acontecimientos ocurridos en etapas de inmadurez y desarrollo. De acuerdo con todo ello, en este capítulo se exponen las consecuencias que tiene la restricción de nutrientes en esas etapas sobre ambas capacidades.

La existencia de una estrecha relación entre obesidad y diabetes de tipo 2 es reconocida desde hace muchos años. La obesidad deriva, generalmente, de un estilo de vida en el que destacan dos aspectos: la ingesta excesiva de alimentos muy densos en calorías y la falta de actividad física. Ambos provocan un desequilibrio en la homeostasis energética cuya consecuencia es la ganancia progresiva de peso. Se trata de una característica propia de los países socio-económicamente desarrollados; en éstos se encuentran las tasas más elevadas de obesidad, así como de una serie de patologías asociadas a ésta: además de la diabetes, la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria, entre otras. En contraste con la obesidad, la subnutrición era, hasta hace poco, una realidad propia de las sociedades subdesarrolladas. Sin embargo, actualmente viene produciéndose un fenómeno antes extraño: obesidad y subnutrición coexisten en el seno de algunos grupos humanos. Es una paradoja propia de los países que se encuentran emergiendo del subdesarrollo; debido a su progreso, una parte de la población dispone de alimentos muy calóricos y dentro de ese sector social están aumentando las tasas de obesidad y diabetes; sin embargo, esas personas conviven con otras que mantienen bajos niveles económicos, incluso rayando en la pobreza, lo que no les permite acceder a ese tipo de alimentos para superar su *status* de subnutridos. La expresión «obesidad en la pobreza» ilustra estas situaciones. Un fenómeno similar ocurre en otros seres humanos que han logrado incrementar su

ingesta porque han emigrado a países ricos: en ellos también están aumentando las tasas de obesidad y de diabetes. Estas situaciones son muy importantes desde el punto de vista socio-político, porque implican la necesidad de establecer estrategias sanitarias simultáneas para mejorar tanto la condición de las personas subnutridas como la de aquéllas que tienden a la obesidad. En ese contexto hay que destacar otro fenómeno cuya importancia comienza a ser reconocida: muchas de las personas que han mejorado su *status* económico y han ganado un peso excesivo, estuvieron subnutridas en las etapas precoces de su desarrollo; más concretamente, esa condición restrictiva inicial parece favorecer de alguna manera la tendencia a la obesidad. Por lo tanto, la obesidad que padecen actualmente esas personas está relacionada con la condición de insuficiencia nutricional que experimentaron en sus etapas de inmadurez (1).

2. SUBNUTRICIÓN PERINATAL Y DIABETES: ESTUDIOS EN HUMANOS

El concepto de que muchas de las patologías sobrevenidas en la vida adulta pueden tener su origen en algunas circunstancias presentes en las etapas próximas al nacimiento hoy es ampliamente aceptado. Las primeras pruebas de ello fueron obtenidas por el grupo del británico David Barker, entre los años 80 y 90. Se trata de una serie de estudios estadístico-epidemiológicos efectuados en distintos condados de Inglaterra y Escocia en los que se disponía de series exhaustivas de datos sobre diversos parámetros de la población obtenidos entre 1911 y 1930, referentes al momento del nacimiento y a la lactancia; esos estudios llevaron a la conclusión de que algunos caracteres antropométricos presentes en esas etapas precoces del desarrollo podían asociarse estadísticamente a un riesgo mayor de ciertas enfermedades en la edad adulta. Entre esos caracteres, el más destacado era el peso; por ejemplo, si éste era bajo a término confería ulteriormente un riesgo incrementado de enfermedad coronaria y de diabetes de tipo 2, al comparar a las personas afectadas por ese déficit con personas nacidas con un peso normal; este riesgo era independiente del nivel social (2). En estudios efectuados por otros autores se ha observado que el peso bajo a término puede estar asociado a una mayor adiposidad abdominal o troncal, o a una proporción de grasa corporal incrementada con respecto al índice de masa corporal (3).

La elevada intensidad con que se produce el crecimiento fetal (superior a la de cualquier otra etapa) resulta, sobre todo, de la síntesis de proteínas y ésta depende de la disponibilidad de sustratos y energía metabólica. Por ello, la deficiencia de esos sustratos repercute muy negativamente sobre el anabolismo y

ocasiona un retraso del crecimiento intrauterino; esta deficiencia es la causa más frecuente de la falta de peso en el nacimiento. Suele derivar de una subnutrición materna, de un flujo sanguíneo útero-placentario inadecuado o de un mal funcionamiento de la propia placenta. Como se ha indicado anteriormente, hay evidencias claras de que el bajo peso al nacimiento, incrementa el riesgo para algunas patologías en la edad adulta. Las primeras observaciones al respecto proceden de estudios efectuados sobre grupos de personas que habían sufrido hambre en tiempos de guerra. Las dos situaciones mejor estudiadas al respecto han sido: el sitio de Leningrado (1941-42) y el llamado «invierno hambriento holandés» (*dutch hunger winter*). Con relación a la primera, su estudio permitió observar que la influencia de la obesidad sobre la presión arterial era más determinante en aquellas personas que durante el asedio estuvieron sometidas a racionamiento; se trata de un resultado interesante, porque sugiere que un peso bajo a término no sólo puede aumentar la tendencia a la obesidad, sino también incrementar el riesgo de las patologías asociadas a esa condición (4).

Se ha estudiado más extensamente las consecuencias de la hambruna en Holanda, que también ocurrió durante la Segunda Guerra Mundial, entre septiembre de 1944 y mayo de 1945; la restricción nutricional fue severa y afectó a una extensa población: miles de mujeres embarazadas padecieron hambre intensa; en consecuencia, miles de niños experimentaron subnutrición en las etapas perinatales (5). Desde los años 90 hasta hoy (cuando esas personas ya han cumplido 50-60 años) se han publicado numerosos trabajos que, en general, concluyen que estos adultos presentan un riesgo incrementado de obesidad y diabetes de tipo 2, entre otras patologías (6).

La conclusión anterior, aunque generalmente aceptada, no ha estado exenta de críticas; de hecho, la idea de que la subnutrición precoz aumenta el riesgo de patologías sobrevenidas muchos años después fue recibida inicialmente con mucho escepticismo. Las dudas derivaban en gran parte de las limitaciones inherentes a este tipo de estudios epidemiológicos. Hay que tener en cuenta que son trabajos basados en datos referidos a la etapa perinatal, obtenidos muchos años antes y, en algunos casos, sin el rigor suficiente. Por ejemplo: es imposible precisar el grado de subnutrición de las mujeres gestantes en Holanda durante el invierno hambriento; además, a lo largo de ese periodo, el frío intenso y el stress psicológico derivado de la situación de guerra podrían haber influido sobre la gestación. Ello es algo más que una conjetura: hay estudios efectuados en ratas que sugieren que la temperatura ambiental puede influir sobre el desarrollo ulterior de obesidad (7). Por otra parte, durante el largo lapso de tiempo transcurrido entre el nacimiento y la expresión de una patología aparentemente ligada a

unas circunstancias precoces adversas operan muchos otros factores que pueden anular o modular en algún sentido las repercusiones de esas circunstancias. Sin embargo, lo cierto es que se han efectuado amplísimos estudios en seres humanos abarcando poblaciones de miles de personas y en ellos se ha concluido que un crecimiento intrauterino por debajo del valor normal confiere, efectivamente, en la edad adulta un riesgo de patología cardiovascular incrementado, así como de obesidad y diabetes mellitus, tanto en mujeres como en hombres (8).

Las limitaciones de los estudios efectuados sobre el ser humano pueden superarse en el laboratorio, utilizando animales de experimentación. Como se verá en este Capítulo, aplicando modelos animales se ha demostrado que, efectivamente, la subnutrición precoz determina un riesgo ulterior de obesidad y diabetes de tipo 2 (9). Sin embargo, aún no se conoce bien el mecanismo que conecta esas situaciones; para explicarlas se han postulado diferentes hipótesis, siendo las dos más destacables las del genotipo o fenotipo «ahorradores».

3. LAS HIPÓTESIS DEL GENOTIPO Y FENOTIPO AHORRADORES

Aunque la hipótesis del genotipo ahorrador data de comienzo de los años 60 y por lo tanto es anterior a los primeros trabajos que relacionaron la subnutrición perinatal y la diabetes, se utilizó para explicar los resultados de algunos de esos trabajos. Esta hipótesis fue propuesta por Neel; indica que la selección evolutiva favorece a los individuos dotados de genes que les permitan acumular reservas metabólicas calóricas en épocas de abundancia de alimentos, porque con esas reservas afrontarán con ventaja las épocas de escasez. Ahora bien: esos genes «ahorradores» confieren una predisposición a la acumulación de grasa, es decir, a la obesidad. Entre los niños nacidos con un peso insuficiente, aquéllos dotados de esos genes tendrán más posibilidades de sobrevivir: de ahí la correlación entre peso bajo a término y obesidad ulterior (10).

La hipótesis del fenotipo ahorrador se debe al británico Barker, que inició en los años 70 los trabajos que le llevaron a proponerla. Para este autor y su grupo, la deficiencia de nutrientes en la etapa perinatal induce una adaptación metabólica cuya finalidad es proteger de esa escasez al órgano clave de la supervivencia: el cerebro. Para ello, los tejidos menos determinantes de dicha supervivencia reducen la utilización de sustratos; se establece en ellos un fenotipo «ahorrador». Como esto ocurre en etapas de desarrollo, la consecuencia es que esos tejidos presentarán alteraciones funcionales si, en épocas ulteriores, quedan expuestos a unas condiciones distintas de las que indujeron su adaptación (11). La hipótesis de Bar-

ker implica un postulado clave: la «programación» del metabolismo. Según este concepto, los cambios que experimenta el metabolismo en etapas vitales precoces, forzados por condiciones adversas, quedan programados; es decir, la adaptación a ese tipo de circunstancias se vuelve permanente. Ello es posible debido a la plasticidad característica de las etapas de desarrollo, una propiedad importante para asegurar la supervivencia. Sin embargo, conlleva la posibilidad de que los cambios precozmente inducidos y que quedan programados no sean beneficiosos para la vida adulta (12, 13). ¿Qué mecanismos determinan que las adaptaciones del metabolismo ocurridas en etapas de inmadurez adquieran un carácter permanente? Langley-Evans, en una revisión reciente, señala una serie de posibilidades: cambios en la función placentaria que repercuten sobre el feto, cambios en el número y tipo de células presentes en los tejidos del organismo en pleno desarrollo o mecanismos epigenéticos que modifiquen la expresión génica: por ejemplo, metilación o acetilación del ADN (9).

4. EFECTOS DEL CRECIMIENTO COMPENSATORIO O «CATCH UP»

Casi el 90% de los niños que nacen con bajo peso y talla corta recuperan la normalidad de ambos parámetros antes de los dos años de vida, recuperación muy popularizada por la expresión *catch up*. Dentro del grupo restante, algunos niños efectúan la recuperación en los años subsiguientes, cuando se produce el «estirón» puberal, y otros no se recuperan nunca, por causas fisiopatológicas generalmente desconocidas. El concepto de recuperación está implícito en la hipótesis de Barker: para que ésta se produzca es necesario que la persona o animal previamente subnutrido cambie su pauta de alimentación y experimente otra normal o hipercalórica; es decir, se vea sometido a una dieta opuesta al tipo de alimentación deficitario para la que su organismo se adaptó y programó. Según la hipótesis de Barker, de esa discordancia derivan las consecuencias negativas a largo plazo. Para que el *catch up* ocurra, los órganos implicados deben experimentar una aceleración del crecimiento y, por lo tanto, utilizar una cantidad de sustratos superior a lo que la programación metabólica había previsto; ello podría generar un conflicto metabólico susceptible de repercutir negativamente en el funcionamiento posterior de esos órganos.

Sin embargo, dado que el *catch up* permite normalizar un peso y talla deficitarios, parece intuitivo creer que se trata de un fenómeno inequívocamente provechoso. Se han publicado muchos trabajos estadísticos para investigar si realmente lo es o no y la conclusión más relevante que se desprende de ellos es la

siguiente: cuando la recuperación se produce pronto, esto es, entre los 12 y 18 meses, es beneficiosa (14); en cambio, si ésta se retrasa y ocurre después de la primera infancia, el *catch up* incrementa el riesgo para algunas patologías, entre ellas la insulino-resistencia y el síndrome metabólico (15, 16). En las niñas, ese *catch up* retrasado origina, además, un adelanto de la pubertad y mayor tendencia a la poliquistosis ovárica. En un trabajo efectuado en Filadelfia sobre un grupo de población que experimentó retraso del crecimiento intrauterino se observó que el riesgo de muerte por enfermedad se multiplicaba por cinco entre los varones que habían experimentado un incremento importante del índice de masa corporal entre los 7 y 14 años (15). De todos modos, hay que señalar que existen datos contradictorios sobre la influencia que tiene el momento en que se produce el *catch up*; así, en un estudio realizado sobre niños subnutridos de la India se ha comprobado que si éste tiene lugar postnatalmente, favorece más tarde un incremento de la obesidad central y de la resistencia a la insulina (16).

Durante estos últimos años, varios autores están investigando las causas del papel negativo del *catch up*; se basan en una hipótesis muy atractiva que trata de explicar porqué después de una etapa de subnutrición, la recuperación del peso consecuente a una ingesta normal (o abundante) implica un incremento específico de los depósitos grasos; es decir, porqué el *catch up* tiende a favorecer la obesidad. Según esta hipótesis, ciertas señales procedentes del tejido adiposo (que aunque sea exiguo durante la recuperación está presente) provocarían una inhibición de la termogénesis en el músculo, determinando que la energía así ahorrada fuera metabólicamente destinada a la síntesis de lípidos; de ahí que se produzca una acumulación de estos compuestos. Este tipo de adaptación debió ser ventajoso en épocas ancestrales, caracterizadas por la frecuencia de etapas pobres en recursos nutricionales; sin embargo, en la actualidad, con la abundancia de alimentos disponibles, esta adaptación supone una desviación del metabolismo que favorece la obesidad y las patologías asociadas a ésta (17). En el mecanismo molecular implicado en la disminución de la termogénesis durante la fase de *catch up* estaría comprendida una disminución de la actividad muscular de PI3K (una etapa clave de la vía de señales de la insulina), tanto en situación basal como después de un estímulo insulínico (lo cual, además, sería ya una indicación de insulino-resistencia); la disminución de la termogénesis también estaría asociada a una menor activación de la AMPK en el músculo (18). En esta hipótesis falta por averiguar qué modificaciones intracelulares resultantes de la reducción en la actividad de esas kinasas conducirían a una inhibición de la termogénesis; se ha propuesto que la consecuencia sería una menor actividad de un ciclo fútil entre la lipogénesis y la β -oxidación, ciclo que disiparía energía metabólica (18).

5. POSIBLE PAPEL DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LOS EFECTOS DE LA MALNUTRICIÓN

Muchas de las consecuencias asociadas a la subnutrición derivan primariamente del déficit de sustratos metabólicos. Sin embargo, otras consecuencias parecen estar relacionadas con los efectos causados por la subnutrición sobre el nivel de glucocorticoides maternos y su consecuente reflejo en el feto. Estas hormonas pueden tener una repercusión importante sobre el crecimiento de los tejidos fetales, ya que son agentes catabólicos cuyas acciones se oponen a los mediadores de ese crecimiento, como el IGF-1 (19). Por eso, un exceso de glucocorticoides en el feto induce retraso del crecimiento. Se trata de sustancias lipofílicas que atraviesan fácilmente la placenta; pero ésta contiene la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, que los convierte en derivados más oxidados e inactivos, evitando de esta forma un exceso de acciones hormonales en el feto. En humano, la deficiencia de esta deshidrogenasa es rara; pero cuando ocurre se produce un retraso del crecimiento intrauterino y el peso a término resulta ser bajo (20). La exposición prematura a los glucocorticoides determina alteraciones importantes de la homeostasis glucídica en la vida adulta, como se ha demostrado en rata y oveja (21, 22); en las primeras, concretamente, induce una elevación permanente de la fosfoenolpiruvato carboxikinasa hepática y en consecuencia provoca hiperglucemia (23).

La subnutrición eleva la corticosterona materna y ello se refleja en el feto; además, induce una disminución de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 en la placenta (24). Los altos niveles de corticosterona interfieren en el desarrollo de sus células β pancreáticas, mediante un mecanismo poco aclarado que parece implicar al factor Pdx-1 (24). Por otra parte, la elevación de los glucocorticoides maternos asociada a la subnutrición y su transferencia al feto puede programar en éste una función inadecuada del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Se ha visto, en efecto, que la exposición del feto a los glucocorticoides disminuye la expresión de sus receptores en el SNC. Esta disminución podría implicar una capacidad insuficiente para que estas hormonas, actuando a nivel central, disminuyeran la producción de CRF y de ACTH. De ese modo sería menor la posibilidad de controlar a la baja, por retroalimentación, la producción adrenal de glucocorticoides. La consecuencia es que se intensificarían los efectos hipertensivos de estas hormonas, así como la resistencia a la insulina que también producen (25). Parece claro, por lo tanto, que una parte de las repercusiones a largo plazo derivadas de la subnutrición intrauterina podría estar asociada a una sobre-exposición del feto a los glucocorticoides maternos.

6. SUBNUTRICIÓN Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA

A mediados de los años 60 se sabía que en los niños afectados por el marasmo los niveles de insulina plasmática estaban disminuidos y, a pesar de ello, mantenían normal la tolerancia a la glucosa (26); ese cuadro sugería que la sensibilidad a la insulina de esos niños desnutridos estuviera incrementada. Posteriormente, en distintos modelos de ratas sometidas a dietas hipoproteicas y/o hipocalóricas se confirmó que la subnutrición induce hipersensibilidad tisular a la insulina (27, 28). Esos resultados experimentales, que están repetidamente probados, contrastan con uno de los postulados de la hipótesis del fenotipo ahorrador; a saber, que ese fenotipo debe ser la consecuencia de un estado de resistencia a la insulina establecido en los tejidos periféricos, gracias al cual éstos consumen menos glucosa para que aumente la cantidad disponible de este sustrato para el cerebro, como se ha explicado más atrás. Sin embargo, teniendo en cuenta que los efectos promovidos por la insulina en los tejidos periféricos tienen un carácter anabólico, la hipersensibilidad establecida por la subnutrición parece ventajosa, puesto que inducirá un mejor aprovechamiento de los nutrientes disponibles con escasez.

Varios trabajos publicados por nuestro grupo, efectuados sobre un modelo de subnutrición crónica en la rata en el que la restricción es proteico-calórica y se inicia en una etapa intrauterina (que se describirá con detalle más adelante), han puesto de manifiesto que la hipersensibilidad se produce en la etapa lactante (29) y en la edad adulta (30). En la Tabla 1 se muestran datos indicativos

TABLA 1. *Utilización de la glucosa por varios tejidos de ratas subnutridas y controles adultas*

<i>Estímulo insulínico</i>	—		+	
	<i>C</i>	<i>S</i>	<i>C</i>	<i>S</i>
Tejido adiposo blanco periovárico	2.9 ± 0.5	15.8 ± 2.2 (*)	9.5 ± 0.9	75.6 ± 12.1 (*)
Tejido adiposo blanco inguinal	4.7 ± 0.6	16.7 ± 2.3 (*)	10.6 ± 1.5	76.3 ± 7.8 (*)
Músculo soleus	4.8 ± 0.5	7.2 ± 0.8 (*)	15.5 ± 1.8	28.3 ± 2.2 (*)
Músculo extensor digital	5.8 ± 0.5	9.9 ± 0.7 (*)	19.9 ± 1.9	31.2 ± 4.1 (*)

Los valores están expresados como mg de glucosa utilizados por minuto y por Kg de tejido.

C, ratas controles; S, ratas subnutridas. El asterisco indica que la diferencia entre las ratas C y S es estadísticamente significativa.

Adaptado de Escrivá F. y col. (1992) *Am. J. Physiol.* 263:E1-E7.

de que para una respuesta insulínica típica (utilización de glucosa) esa hipersensibilidad está presente tanto en la condición hipoinsulinémica basal como al aplicar un estímulo hormonal; asimismo se ve que en la hipersensibilidad están implicados los tejidos muscular y adiposo. También hemos demostrado que ésta es una consecuencia del incremento de la vía de señales de la insulina en los tejidos de la rata subnutrida (29).

Todo lo anterior permite sugerir la siguiente hipótesis: mientras el estado de subnutrición persiste, los tejidos periféricos responden más intensamente a la insulina. Con ello se compensa el déficit hormonal producido por el daño pancreático pero, además, se facilita el anabolismo de los nutrientes. El cuadro de resistencia asociado a la subnutrición debe sobrevenir *a posteriori*, como consecuencia de una situación de obesidad debida a que después de la restricción nutricional, la cantidad disponible de alimentos se normalice o se incremente por encima de lo normal. Ahora bien: para que la cantidad de alimentos consumidos sobrepase el valor normal, el animal o la persona previamente subnutridos deben experimentar un incremento patológico de la tendencia a ingerirlos; dicho de otro modo: en ellos debe haberse establecido una desregulación de los mecanismos de control de la ingesta. Esta hipótesis implica que la subnutrición deba tener consecuencias sobre el hipotálamo. Y, efectivamente, como se describe en el siguiente apartado, se ha demostrado que la subnutrición repercute sobre el SNC, sobre los mecanismos hipotalámicos de control de la ingesta.

7. REPERCUSIONES DE LA SUBNUTRICIÓN SOBRE EL HIPOTÁLAMO

En una serie de trabajos publicados recientemente, efectuados en modelos de subnutrición perinatal en roedores, se ha estudiado el efecto de esa condición sobre las funciones hipotalámicas relacionadas con la regulación de la ingesta y la homeostasis energética. La hipótesis subyacente es lógica: una alteración de esas funciones podría explicar la conducta hiperfágica propia de los animales sometidos a subnutrición precoz cuando posteriormente se alimentan con una dieta hipercalórica. Paradójicamente, en algunos de esos modelos los niveles de insulina y leptina en plasma son altos, teniendo en cuenta que estas dos hormonas actúan sobre el núcleo arcuado hipotalámico para regular a la baja la ingesta y causar sensación de saciedad. Esta situación aparentemente contradictoria puede explicarse suponiendo que la subnutrición durante la etapa fetal programe un estado de resistencia hipotalámica a ambas hormonas (31). Aunque el mecanismo que conduciría a esta programación no se conoce, se ha su-

gerido que la propia leptina podría jugar un papel importante al respecto. De hecho, la deficiencia de esta hormona en la etapa perinatal induce una disminución de las proyecciones del núcleo arcuado, las cuales constituyen la principal región hipotalámica implicada en la homeostasis energética. Por eso, si la subnutrición precoz estuviera asociada a hipoleptinemia ese centro de control podría resultar alterado de tal manera que la perturbación podría «programarse». Este papel etiopatogénico de la deficiencia en leptina puede corregirse administrando esta hormona; se ha visto, en efecto, que con ello disminuye la hiperfagia post-destete asociada al cuadro previo de subnutrición intrauterina; el efecto corrector sólo se produce si el tratamiento se efectúa precozmente, en torno a la primera semana de la lactancia: parece que exista una «ventana» temporal durante la cual esa terapia resultaría eficaz (32).

Se ha demostrado que la subnutrición precoz en la rata conduce a un descenso de la expresión del precursor anorexigénico POMC en el núcleo arcuado hipotalámico; esta deficiencia podría ser muy importante en el establecimiento de un fenotipo propenso a la obesidad cuando la dieta disponible se vuelva hipercalórica, así como a las patología metabólicas asociadas a esa condición (33).

8. DESARROLLO PANCREÁTICO Y DIABETES DEL ADULTO

El desarrollo anormal del páncreas endocrino fetal puede ser un factor de riesgo en la aparición de diabetes en edad adulta (34). Sin embargo los mecanismos por los cuales un ambiente intrauterino adverso incrementan la susceptibilidad a desarrollar intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 no son bien conocidos. En este sentido estudios diversos realizados en modelos de experimentación animal han puesto de manifiesto que la inadecuada alimentación del feto afecta al páncreas endocrino resultando una población de células productoras de insulina que no son capaces de responder a determinadas condiciones metabólicas y de estrés en la vida adulta.

El páncreas es un órgano difuso de localización intraperitoneal formado por dos partes bien definidas; el páncreas exocrino constituido por las células acinares productoras de las enzimas digestivas que se agrupan en racimos (acinos) y el páncreas endocrino. El páncreas endocrino es un órgano dinámico que está sujeto a diversos cambios en respuesta a las variaciones en la demanda de insulina; está constituido por agregados de cuatro tipos de células principales, que se encuentran inmersos en el páncreas exocrino. Estos agregados, así dispuestos, recuerdan a islotes y se les denominó islotes de Langerhans después de su descu-

brimiento por Paul Langerhans durante la realización de su tesis doctoral en Berlín (1869); sin embargo, el significado funcional de las células beta no fue reconocido hasta 1922. Los islotes generalmente tienen forma oval; se estima que el páncreas adulto humano contiene aproximadamente 2 millones, lo que representa el 2% del peso total de ese órgano. En la mayoría de los mamíferos la distribución de las células endocrinas es muy similar; en los roedores cada islote está compuesto de 2000-4000 células, de las cuales el 70-80% son células beta, productoras de insulina, el 5% células delta, productoras de somatostatina y el 15-20% son células alfa productoras de glucagón o células PP, productoras del polipéptido pancreático, dependiendo de que los islotes se localicen en la porción esplénica o duodenal del páncreas, respectivamente. Las células beta, ocupan la parte central del islote y las restantes están situadas en la periferia del mismo.

9. DESARROLLO NORMAL DEL PÁNCREAS ENDOCRINO EN ROEDORES

En el embrión el páncreas se desarrolla a partir de un grupo de células progenitoras multipotentes (pluripotentes) de origen endodérmico que se transforman en células ductales, acinares y endocrinas. Posteriormente, las células endocrinas se diferenciarán a células alfa, beta, delta y PP; proceso complejo localizado en el epitelio pancreático ductal, regulado por la expresión de distintos genes y bajo el control de factores de transcripción específicos. El desarrollo del páncreas endocrino en los roedores es similar al que tiene lugar en humanos; ahora bien, mientras que en éstos las células beta funcionan como verdaderas células endocrinas al final del primer trimestre de la gestación, en ratas sucede al final del último tercio. El tejido endocrino deriva de las células ductales del epitelio pancreático mediante neogénesis. Después de las divisiones las células forman pequeños racimos adheridos al epitelio ductal y la vascularización invade a los que están inmaduros, que coexpresan varias hormonas pancreáticas y neuropéptidos convirtiéndose así en «islotes de Langerhans» (35).

En la diferenciación de las células beta ocupa un papel central el factor de transcripción Pdx-1 (también conocido como STF-1, IDX-1 o IPF-1) (36). En animales en los que se ha delecionado su gen no tiene lugar la diferenciación de dichas células. Además, el Pdx-1 interviene en la maduración de las células beta y en el control de la expresión del gen de la insulina. La expresión de Pdx-1 está a su vez regulada por los factores de transcripción HNF-3beta y Beta-2/Neuro D (3). El destino final de las células endocrinas viene determinado por la expresión de una serie de factores de transcripción específicos para cada tipo de célula endocrina, varios de

ellos son marcadores tempranos como como Pax, Nk2.2 y NK6.1, coexpresado con Neurogenina -3, otros son marcadores tardíos como Pax6, Isl1, Hb9 y Pdx-1 para las células beta. A la formación de las células endocrinas y expansión de los islotes contribuyen factores de crecimiento como PDGF, VEGF, FGF-7 e IGFs que se expresan en el estroma pancreático adyacente al epitelio ductal. Además, la diferenciación, crecimiento y maduración del islote es muy dependiente de la expresión de los IGFs en él. La masa de células beta depende de un equilibrio permanente entre crecimiento y muerte celular por apoptosis. El crecimiento tiene lugar por replicación de las células beta preexistentes, así como por neogénesis o formación de nuevas células beta. Los tres procesos (replicación, neogénesis y apoptosis) son cuantitativamente más importantes durante las etapas embrionaria y postnatal, pero también se mantienen durante el periodo adulto, en el cual cobra importancia el tamaño de las células beta. Todo ello, permite al páncreas endocrino adaptar la masa de estas células a distintas condiciones fisiopatológicas. A este proceso adaptativo se le denomina plasticidad pancreática y es lo que permite que en dicho órgano aumente la masa de células beta en aquellas situaciones en que se produce una mayor demanda de insulina, como es en los casos de gestación u obesidad.

En los roedores, se produce un gran incremento de la masa de células beta al final de la vida fetal (37). Tras el nacimiento, durante la etapa neonatal, declina el crecimiento, aunque la tasa de proliferación se mantiene disminuyendo la neogénesis después del destete. Además se produce una ola de apoptosis entre la segunda y tercera semana de vida (38) y la pérdida de células beta durante este tiempo se compensa mediante neogénesis. En el adulto, aunque se pensaba que las células beta nuevas derivaban de células progenitoras, algunos autores defienden que ocurre preferentemente por replicación de células beta preexistentes (39) no obstante, en este periodo la plasticidad del páncreas está limitada y la producción de nuevas células beta es muy baja. Entonces, la masa de dichas células al final del desarrollo puede determinar la masa final presente en el adulto. Es por tanto obvio que deficiencias sufridas en el periodo perinatal pueden alterar el programa de desarrollo de las células beta y ser un factor de riesgo de aparición de diabetes en edad adulta.

10. AMBIENTE INTRAUTERINO ADVERSO: DESARROLLO ANORMAL DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

El desarrollo del páncreas endocrino se puede alterar cuando la disponibilidad de nutrientes aumenta o disminuye. Perturbaciones metabólicas intrauterinas inducidas por mecanismos diversos como manipulación de la dieta mater-

na, alteración en la disponibilidad de los nutrientes por insuficiencia placentaria, o diabetes materna alteran el desarrollo del islote en el periodo perinatal de la rata y provocan diversas consecuencias a largo plazo entre las que cabe destacar una cierta tendencia a padecer diabetes.

10.1. Malnutrición materna

Desde hace más de 40 años se sabe que en humanos la malnutrición de la madre altera la masa de células beta (40), pero los mecanismos involucrados en estas alteraciones y sus consecuencias a largo plazo no son bien conocidos. Aunque los modelos animales de malnutrición fetal y neonatal no siempre reproducen adecuadamente la situación en humanos, han demostrado ser de gran utilidad para identificar el origen fetal del mal funcionamiento de las células beta en el animal adulto.

La tasa de proliferación de las células beta *in vitro* aumenta con la concentración de glucosa. Por lo tanto, un aporte nutricional de glucosa *in utero* es primordial para el desarrollo de estas células en el feto. En la rata, las perturbaciones metabólicas ocasionadas por la restricción de la ingesta durante el periodo de gestación alteran el desarrollo de las células beta de los islotes fetales. Así, al final de la gestación, los islotes fetales de ratas cuyas madres hayan sido sometidas a una restricción hipoproteica son más pequeños y tienen menos células beta e insulina que los procedentes de fetos cuyas madres hayan sido alimentadas *ad libitum*. Después del nacimiento el tejido endocrino pancreático sufre una reorganización que provoca cambios en el tamaño y topografía del islote en la mayoría de las especies; se produce una ola de apoptosis y las células beta perdidas son inmediatamente reemplazadas por neogénesis. Estos cambios preparan al animal para el metabolismo postnatal.

Nosotros establecimos un modelo de subnutrición caracterizado por su comienzo precoz: se subnutre a la madre desde el día 14 de gestación hasta el destete y luego se subnutre directamente a las crías hasta la edad adulta (41). Es un modelo de subnutrición proteico-calórica en el que la restricción es del 65%. La subnutrición de la madre aplicada según nuestro modelo reduce ligera -pero significativamente- el peso corporal del feto a término; sin embargo, induce incrementos de la masa de células beta, del contenido pancreático de insulina y de los niveles plasmáticos de esta hormona. Estos resultados difieren de los que se han descrito en fetos de madres sometidas a una restricción hipoproteica (42-44) o de los obtenidos en fetos de madres bajo una restricción hipocalórica me-

nos severa que la que aplicamos en nuestro modelo (45, 46). En esos casos, la subnutrición disminuye la masa de células beta y el contenido pancreático de insulina. Nuestros resultados son, en líneas generales, muy similares a los que presentan los niños nacidos de madres que han sufrido una diabetes gestacional de tipo medio (47), o de madres diabéticas que no han sido convenientemente tratadas durante la gestación (48); en las ratas gestantes subnutridas según nuestro modelo se altera la secreción de insulina; además, su intolerancia a la glucosa es mayor que la que típicamente presentan las gestantes que ingieren una dieta control *ad libitum* (49). La hiperinsulinemia fetal afecta al desarrollo del núcleo ventromedial del hipotálamo, responsable de la regulación de la secreción de insulina (50) y, como veremos más adelante, también a los fetos de madres diabéticas.

Un mal desarrollo del páncreas endocrino debido a la malnutrición intrauterina puede ser un factor de riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes en la edad adulta, como se ha sugerido en numerosos estudios epidemiológicos. Las consecuencias que se pueden originar a largo plazo así como los posibles mecanismos implicados han sido muy estudiadas en los distintos modelos animales (151-53). En nuestro modelo, el efecto inicial de la subnutrición sobre el páncreas endocrino fetal se invierte después del nacimiento (54) y, así, desde el día 4 de vida hasta la edad adulta las ratas restringidas presentan hipoinsulinemia y una disminución de la masa de células beta, situación similar a la que se ha descrito en otros modelos de subnutrición (45, 55). En el nuestro, a pesar de que las ratas adultas son hipoinsulinémicas, poseen una tolerancia normal a la glucosa ya que son hipersensibles a la insulina, como se ha descrito anteriormente.

La heterogeneidad de resultados obtenidos en los distintos modelos de subnutrición intrauterina con respecto a la masa de células beta puede deberse a la severidad, duración y naturaleza del déficit nutricional; en algunos casos también puede derivar de la utilización selectiva de aquellos fetos o recién nacidos que han sufrido más drásticamente las consecuencias de la subnutrición, lo cual induce un sesgo que supone, en realidad, un artefacto experimental. En general se obtienen efectos más intensos cuando la restricción es hipoproteica que cuando se trata de una restricción global.

La función principal de las células beta es liberar cantidades apropiadas de insulina en respuesta a nutrientes, hormonas y estímulos nerviosos, con el objeto de mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de un estrecho rango fisiológico que permita el funcionamiento óptimo de todos los tejidos del organismo. No obstante, el principal regulador de la secreción de insulina es el ni-

vel circulante de glucosa. El resto de los secretagogos, como los aminoácidos, ácidos grasos y neurotransmisores, no son capaces de estimular la secreción de insulina en ausencia de glucosa (a excepción de la leucina, aunque ésta lo hace a dosis suprafisiológicas). La glucosa, además de incrementar la secreción de insulina, también regula su síntesis; ambos procesos requieren del metabolismo de esta hexosa en el interior de las células beta. Aunque los factores y mecanismos precisos involucrados en el proceso de secreción no están completamente determinados, se sabe que para ejercer su efecto insulino-secretor la glucosa debe entrar en la célula beta y experimentar su metabolización. La captación de la glucosa en estas células ocurre mayoritariamente a través del transportador de glucosa GLUT-2, que tiene baja afinidad pero elevada capacidad de transporte. Una vez en el interior, la glucosa es fosforilada por la glucoquinasa que actúa como un «sensor de glucosa». En su metabolismo a través de la vía glucolítica y posterior oxidación mitocondrial se genera ATP que se transfiere al citoplasma. La elevación del cociente ATP/ADP provoca el cierre de los canales de K^+ sensibles a ATP (K_{ATP}). El cierre de estos canales despolariza la membrana plasmática, lo que conduce a la apertura de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes y a la entrada de Ca^{2+} al interior de la célula beta. Esta elevación de la concentración intracitosólica de Ca^{2+} dispara los mecanismos implicados en la exocitosis de los gránulos de insulina.

En el feto, la síntesis y secreción de la insulina ocurren de manera similar a como tienen lugar en el adulto. Sin embargo, la respuesta insulina-secretora de la célula beta varía con la edad fetal; hasta el día 19 de la gestación, esta célula responde mejor a los aminoácidos y al final de la vida fetal su respuesta es superior frente a la glucosa. No obstante, la respuesta a la glucosa es cuantitativamente menor en el feto que en el neonato y el adulto. Dado que la célula beta fetal responde a los aminoácidos y secretagogos de manera similar a la adulta, la respuesta más débil a la glucosa puede atribuirse a la inmadurez de los mecanismos que implican específicamente a esta hexosa.

Numerosos trabajos realizados en humanos y en animales de laboratorio han puesto de manifiesto que la subnutrición altera el funcionamiento normal de las células beta (56). En periodo fetal, se ha podido comprobar que la subnutrición hipoproteica durante la gestación de la madre, además de dañar el desarrollo del páncreas endocrino fetal, altera la respuesta insulínica en islotes aislados de fetos (44) o de animales adultos (57). Los efectos provocados por la subnutrición sobre la capacidad de secreción de insulina se han asociado a alteraciones no sólo de las distintas etapas del mecanismo de dicha secreción (58), sino también de la biosíntesis de la hormona (59). De hecho, a largo plazo la secreción de insulina

va a depender tanto de la disponibilidad de la hormona como de la capacidad de la célula beta para producirla. Por el contrario en nuestras condiciones la subnutrición no afecta el mecanismo de secreción de insulina, pero aumenta el contenido hormonal por islote y estimula la expresión y traducción de su gen (60).

Los resultados descritos, así como los obtenidos por otros autores, ponen de manifiesto que los distintos tipos de subnutrición aplicados a la madre gestante provocan cambios estructurales y funcionales en el páncreas endocrino fetal, cambios que pueden afectar la función del islote a lo largo de la vida. Estas repercusiones de la subnutrición serían capaces de alterar la homeostasis glucídica y aumentar el riesgo de aparición de diabetes en el adulto, cuando se presentan situaciones en las que la demanda de insulina está aumentada, como es el caso de la obesidad, el envejecimiento o la gestación.

10.2. Ligamiento de las arterias uterinas

La insuficiencia de irrigación placentaria, la causa más común de retraso del crecimiento intrauterino, limita el aporte de sustratos críticos, como el oxígeno, glucosa y aminoácidos al feto y afecta al crecimiento fetal. A los 14 días de vida en los animales que han sufrido retraso intrauterino disminuye la proliferación de las células beta pero la tasa de apoptosis se mantiene normal. La expresión de Pdx-1, disminuye en las células beta fetales, reducción que se mantiene desde el nacimiento hasta los tres meses de vida (61, 62).

El efecto producido por la ligadura de las arterias uterinas durante el periodo fetal repercute sobre el periodo adulto, ya que en éste la masa de células beta está disminuida en la progenie; en el mismo sentido, a las 10 semanas de vida los descendientes desarrollan hiperglucemia e hiperinsulinemia en ayunas, efectos que modifican la tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina a las 15 semanas de vida; posteriormente, a las 26 semanas, disminuye de manera importante la secreción de insulina (61).

10.3. Diabetes gestacional

La diabetes sufrida por la madre gestante somete al feto a niveles elevados de glucosa y afecta al desarrollo de los tejidos fetales en general y, específicamente, al desarrollo del páncreas fetal (52, 63). Los niños nacidos de madres diabéticas pesan más y presentan hiperplasia de las células beta. En la rata, la

diabetes puede inducirse experimentalmente destruyendo parte de sus células beta mediante la inyección de estreptozotocina o por infusión continua de glucosa (64). Dependiendo de la dosis de estreptozotocina administrada se puede producir una diabetes severa o de tipo medio. En los fetos de madres que han sufrido diabetes de tipo medio durante la gestación aumenta el peso de cuerpo, se produce hiperplasia e hipertrofia de los islotes de Langerhans (63), aumenta el contenido pancreático y los niveles circulantes de insulina. Estos efectos son muy similares, a excepción del peso del cuerpo, a los que hemos obtenido con nuestro modelo de subnutrición, descrito anteriormente (49). Cuando la diabetes de la madre es severa, con niveles de glucemia superiores a 20 mM, el exceso de glucosa induce la hiperplasia del islote y estimula excesivamente a las células beta fetales; ello afecta su funcionamiento, reduciéndose la secreción de insulina y conduce a hipoglucemia, disminución del anabolismo y microsomía en el periodo perinatal (65).

La hiperinsulinemia fetal tiene efectos deletéreos sobre el desarrollo hipotalámico; produce hipoplasia del núcleo ventro medial, responsable de la modulación de la secreción de insulina. Este efecto también se produce en los fetos de madres diabéticas y del mismo modo que en las ratas sometidas a subnutrición proteico calórica (49) puede comprometer un desarrollo correcto del sistema regulador de la secreción de insulina.

Las consecuencias de la diabetes gestacional a largo plazo han sido ampliamente evaluadas en la descendencia (51). En periodo adulto, en las ratas nacidas de madres diabéticas en estado basal la masa de células beta es normal, así como la glucemia e insulinemia pero la respuesta insulínica a glucosa está alterada tanto *in vivo* como *in vitro*. En general, en las ratas nacidas de madres que han sufrido una diabetes gestacional de tipo medio disminuye la secreción de la insulina y se afecta la tolerancia a la glucosa mientras que la diabetes severa de la madre produce resistencia a la insulina en hígado y músculo esquelético. En el adulto también persiste la hipoplasia del núcleo ventro-mediano inducida por el hiperinsulinismo (66), aunque este efecto se puede prevenir normalizando la glucemia de la madre antes del último tercio de la gestación (67). Además, las madres diabéticas transmiten a su descendencia una tendencia diabetogénica: las ratas nacidas de madre diabética en condiciones basales son capaces de mantener la homeostasis glucídica, pero no en aquellas situaciones límite en las que se requiera un aumento del metabolismo de la glucosa. La gestación se puede considerar una situación de estrés: implica adaptaciones significativas a nivel del tamaño de los islotes, de la capacidad de secreción y de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. En las ratas nacidas de

madres diabéticas la adaptación a la gestación es insuficiente y se produce hipoinsulinemia e hiperglucemia, dos características de la diabetes gestacional.

En humanos es bien conocido que los niños de madres diabéticas presenten peso elevado al nacer y, a largo plazo, alteraciones en la homeostasis de la glucosa; se ha descrito que los niños nacidos de madres que han padecido una diabetes gestacional presentan intolerancia a la glucosa mientras que los nacidos de madres diabéticas con anterioridad a la gestación presentan resistencia a la insulina.

11. ALTERACIONES ENDOCRINAS Y NUTRICIONALES: REPERCUSIÓN SOBRE EL DESARROLLO DE LAS CÉLULAS BETA

Las células beta resultan ser muy susceptibles a los cambios en la disponibilidad de sustratos y hormonas durante el periodo fetal. Un mal ambiente intrauterino puede modificar la expresión de determinados factores de transcripción y afectar el desarrollo de las células beta. Así, la hiperglucemia y los ácidos grasos inhiben la expresión en la célula beta de los factores de transcripción Pdx-1 y HNF-3beta y en menor medida de beta-2 (68, 69). Del mismo modo niveles disminuidos de glucosa pueden afectar la expresión de Pdx-1 en dichas células (70).

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) desempeñan un papel crucial en el crecimiento somático global y en la proliferación celular. Aunque mayoritariamente se producen en el hígado, tanto los IGFs como sus proteínas transportadoras también se expresan en el páncreas, siendo principalmente sintetizados y secretados por las células beta. Los IGFs producidos localmente actúan de manera autocrina-paracrina sobre la proliferación celular. El IGF-1 estimula la síntesis de ADN en islotes fetales de rata, actuando a través de su receptor específico; el papel desempeñado por el IGF-2 en ello es menos importante. *In vitro*, ambos estimulan la replicación de las células beta pero, en general, el IGF-1 es un mitógeno más potente porque se une a su receptor con una afinidad mayor que el IGF-2 (48).

En la rata, durante el desarrollo embrionario está principalmente involucrado el IGF-2, pero al final de la gestación el principal regulador del crecimiento fetal resulta ser el IGF-1, producido en el hígado y en otros tejidos. Después del nacimiento, la expresión de IGF-2 desaparece progresivamente en la mayoría de los tejidos con la excepción del cerebro (48). Ambos IGFs también están implicados en el desarrollo del páncreas endocrino: contribuyen al crecimiento, maduración y función de los islotes y sus acciones pueden estar moduladas por sus proteínas transportadoras, las IGFBPs. Es interesante señalar que durante el

periodo fetal las acciones de los IGFs son independientes de la hormona de crecimiento y que, por otra parte, la insulina también regula el crecimiento insular durante esa etapa (48).

Dado que el sistema de IGFs desempeña un importante papel en el desarrollo embrionario (etapa clave para el crecimiento, maduración y función de las células beta) y dado que es muy sensible al estado nutricional (71) cabe plantearse la siguiente cuestión: ¿cómo influye dicho sistema sobre la masa de células beta de los fetos cuyas madres han sido subnutridas durante el periodo gestante? Cuando se altera la expresión de estos factores debido a la malnutrición perinatal y disminuye el crecimiento se afecta gravemente el desarrollo post-natal de las células beta, estableciéndose una masa de éstas no capacitada para responder correctamente a cambios metabólicos en la vida adulta. En general, en la rata, un mal desarrollo intrauterino provocado por malnutrición materna, restricción útero-placentaria o diabetes materna se ha relacionado con niveles disminuidos de los IGFs, del peso del páncreas y del contenido pancreático de insulina. Sin embargo también se ha descrito que la malnutrición proteico-calórica de la madre puede incrementar la expresión pancreática de IGF-1 en los fetos a término, aunque no modifique los niveles de IGF-2; ello muestra que la subnutrición afecta más al IGF-1 que al IGF-2. El IGF-2, que es el predominante en los roedores durante el periodo fetal, puede actuar como factor de crecimiento pero también como agente de supervivencia previniendo la apoptosis de las células beta (72). La malnutrición hipoproteica de la madre disminuye la masa de células beta en las crías e incrementa la tasa de apoptosis, efectos que se han relacionado con la disminución de la expresión de IGF-2 (73).

En la rata Goto Kakizaki, modelo de diabetes genético no asociado a obesidad (74), la masa de células beta está muy disminuía en los fetos a término y se considera que es la causa primaria de aparición de diabetes en edad adulta (75). En trabajos realizados por nuestro grupo hemos podido relacionar la disminución de la masa de células beta con niveles reducidos de IGF-2; asimismo, hemos visto que la administración exógena de IGF-2 puede prevenir la pérdida de células beta durante el desarrollo embrionario (76).

En un reciente trabajo hemos demostrado que la malnutrición de la madre GK incrementa en sus fetos a término la masa de células beta y los niveles circulantes y tisulares de IGF-2 (77). Es un resultado interesante, que coincide con el obtenido por Calderari y col. Si este efecto de la subnutrición puede modificar o atenuar la diabetes de la rata GK es algo que todavía no se ha comprobado. En este mismo sentido se ha descrito que la malnutrición fetal reduce la incidencia de diabetes tipo 1 en el ratón NOD disminuyendo la apoptosis (78).

Los glucocorticoides también disminuyen la expresión de IGF-2 y del receptor de IGF-1 en el periodo fetal (79); en el periodo neonatal el incremento de corticosterona precipita la disminución de IGF-2 y una ola de apoptosis en los islotes. Además, los glucocorticoides regulan la expresión de determinadas proteínas transportadoras (80). Por otro lado estas hormonas disminuyen la expresión de Pdx-1, bloqueando una región de su promotor que reconoce HNF-3 β y beta-2 (81).

Finalmente, puede concluirse que las alteraciones metabólicas durante la vida intrauterina perjudican el desarrollo del páncreas endocrino, repercutiendo en particular sobre sus células beta. Una consecuencia importante de ello es que en la etapa adulta se incrementa el riesgo de experimentar diabetes; ésta podría ser tanto de tipo 2, asociada a la alteración de la masa de células beta y a una mala respuesta insulínica, como también de tipo 1, porque dichas células se vuelven más vulnerables a algunas situaciones adversas como la exposición a citoquinas, agentes citotóxicos o estrés oxidativo. Los mecanismos moleculares involucrados en la alteración del desarrollo del páncreas endocrino son objeto de frecuentes estudios; como se ha señalado anteriormente, la aplicación de modelos animales basados en diferentes situaciones como la subnutrición materna, la deficiencia placentaria o la diabetes gestacional pueden ser de gran utilidad. Con la ayuda de esos modelos, el estudio de las alteraciones de los factores de crecimiento y de hormonas como los glucocorticoides, el sistema de IGFs o la propia insulina, puede contribuir al conocimiento de los efectos de un mal desarrollo intrauterino, así como a su prevención.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) CABALLERO B. (2006): Obesity as a consequence of undernutrition. *J. Pediat.* 149: S97-S99.
- (2) PHILIPS D.I.W, BARKER D.J.P., HALES C.N., HIRST S., OSMOND C. (1994): Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia.* 37: 150-154.
- (3) HEDIGER M.L., OVERPECK M.D., MCGLYNN A., KUCZMARSKI R.J., MAURER K.R., DAVIS W.W. (2000): Growth and fatness at three to six years of age in children born with intrauterine growth retardation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 1401-1406.
- (4) STANNER S.A., BULMER K., ANDRES C., LANTSEVA O.E., BORODINA V., POTEEN V.V., YUDKIN J.S. (1997): Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study. *Br. Med. J.* 315: 1142-1149.
- (5) LUMEY L.H., STEIN A.D., KAHN H.S., VAN DER PAL-DE BRUIN K.M., BLAUW G.J., ZYBERT P.A., AND SUSSEER E.S. (2007): Cohort profile: the dutch hunger winter family study. *Int. J. Epidemiol.* 36 (6): 1196-1204.

- (6) RAVELLI A.C., VAN DER MEULEN J.H., OSMOND C., BARKER D.J., BLECKER O.P. (1999): Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 811-816.
- (7) WHITE C.L., BRAYMER H.D., YORK D.A., BRAY G.A. (2005): Effect of a high or low ambient perinatal temperature on adult obesity in Osborne-Mendel and S5B/P1 rats. *Am. J. Physiol.* 288: R1376-R1384.
- (8) CURHAN G.C., WILLET W.C., RIMM E.B., SPIEGELMAN D., ASCHERION A.L., STAMPFER M.J. (1996): Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus and obesity in US men. *Circulation.* 94: 3246-3250.
- (9) LANGLEY-EVANS S.C. (2006). Developmental programming of health and disease. *Proc. Nutr. Soc.* 65: 97-105.
- (10) NEEL J.V. (1999): The thrifty genotype in 1998. *Nutr. Rev.* 59:S2-S7.
- (11) HALES C.N., BARKER D.J.P. (1992): Type 2 (non-insulin-dependent): diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetol.* 35: 595-601.
- (12) NATHANIELSZ P.W. (2006): Animal models that elucidate basic principles of the developmental origin of adult diseases. *ILAR J.* 47: 73-82.
- (13) ERIKSSON J.G., FORSÉN T., TOUMILETHO J., OSMOND C., BARKER D.J.P. (2001): Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Br. Med. J.* 322: 949-953.
- (14) ONG K.K. (2006): Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Horm. Res.* 65: 65-69.
- (15) ERIKSSON J.G., FORSÉN T., TOUMILETHO J., OSMOND C., BARKER D.J.P. (2000): Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension.* 36: 790-794.
- (16) CROWTHER N.J., CAMERON N., TWSLER J., GRAY L.P. (1998): Association between poor glucose tolerance and rapid postnatal weight gain in seven-year-old children. *Diabetologia.* 41: 1163-1167..
- (17) DULLOO A.G., JACQUET J., MONTANI J.P. (2002): Pathways from weight fluctuation to metabolic disease: focus on maladaptive thermogenesis during catch up fat.. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26: S46-S57.
- (18) SUMMERMATTER S, MAINERI D, RUSSELL A.P, SEYDOUX J, MONTANI J.P, BUCHALA A, SOLINAS G, DULLOO A.G. (2008): Thrifty metabolism that favors fat storage after caloric restriction: a role for skeletal muscle phosphatidylinositol-3-kinase activity and AMP-activated protein kinase. *FASEB J.* 22 (3): 774-785.
- (19) NEWSHAM J.P., MOSS T.J. (2001): Antenatal nutrition and growth: single versus multiple doses in animal and human studies. *Semin. Neonatol.* 6: 285-292.
- (20) DAVE-SHARMA S., WILSON R.C., HARBISON M.D., NEWFIELD R., AZAR M.R., KROZOWSKI Z.S., FUNDER J.W., SHACKLETON C.H., BRADLOW H.L., WEI J.Q., HERTECANT J., MORAN A., NEIBERGER R.E., BALFE J.W., FATTAH A., DANEMAN D., AKKURT H.I.,

- DE SANTIS C., NEW M.I. (1998): Extensive personal experience: examination of genotype and phenotype relationships in 14 patients with apparent mineralocorticoid excess. *J. Endocrinol. Metab.* 83: 2244-2254.
- (21) LINDSAY R.S., LINDSAY R.M., WADDELL B.J., SECKL J.R. (1996): Prenatal glucocorticoid exposure leads to offspring hyperglycaemia in the rat: studies with the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *Diabetol.* 39: 1299-1305.
- (22) SLOBODA D.M., NEWNHAM J.P., CHALLIS J.R. (2002). Repeated maternal glucocorticoid administration and the developing liver in fetal sheep. *J. Endocrinol.* 175: 535-543.
- (23) NYIRENDA M.J., LINDSAY R.S., KENYON C.J., BURCHELL A., SECKL J.R. (1998): Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programmes rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J. Clin. Invest.* 101: 2174-2181.
- (24) SHEN C.N., SECKL J.R., SLACK J.M., TOSH D. (2001): Glucocorticoids suppress beta-cell development and induce hepatic metaplasia in embryonic pancreas. *Biochem. J.* 375: 41-50.
- (25) MEANEY M.J., SZYF M., SECKL J.R. (2007): Epigenetic mechanisms of perinatal-programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends. Mol. Med.* 13: 269-277.
- (26) BOWIE M.D. (1964): Intravenous glucose tolerance in kwashiorkor and marasmus. *S. Afr. Med. J.* 38: 328-329.
- (27) KEMMITZ J.W., ROECKER E.B., WEINDRUCH R., ELSON D.F., BAUM S.T., BERGMAN R.N. (1994): Dietary restriction increases insulin sensitivity and lowers blood glucose in rhesus monkeys. *Am. J. Physiol.* 29: E540-E547.
- (28) CARTEE G.D., KIETZKE E.W., BRIGGS-TUNG C. (1994): Adaptation of muscle glucose transport with caloric restriction in adult, middle-aged and old rats. *Am. J. Physiol.* 266: R1443-R1447.
- (29) GAVETE M.L., MARTÍN M.A., ÁLVAREZ C., ESCRIVÁ F. (2005): Maternal food restriction enhances insulin-induced GLUT-4 translocation and insulin signaling pathway in skeletal muscle from suckling rats. *Endocrinol.* 146: 3368-3378.
- (30) AGOTE M., GOYA L., RAMOS S., ÁLVAREZ C., GAVETE M.L., PASCUAL-LEONE A-M., ESCRIVÁ F. (2001): Glucose uptake and glucose transporter proteins in skeletal muscle from undernourished rats. *Am. J. Physiol.* 281: E1101-E1109.
- (31) VICKERS M.H., BREIER B.H., CUTFIELD W.S., HOFMAN P.L., GLUCKMAN P.D. (2000). Fetal origin of hyperphagia, obesity and hipertensión and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am. J. Physiol.* 279: E83-E87.
- (32) VICKERS M.H., GLUCKMAN P.D., COVENY A.H., HOFMAN P.L., CUTFIELD W.S., GERTLER A., BREIER B.H., HARRIS M. (2005): Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinol.* 146: 4211-421.

- (33) NYIRENDA M.J., SECKL J.R. (1998): Intrauterine events and the programming of adulthood disease: the role of fetal glucocorticoid exposure. *Int J Mol Med.* 2 (5): 607-14.
- (34) HILL D.J., DUVILLIÉ B. (2000): Pancreatic development and adult diabetes. *Pediatr Res.* 48 (3): 269-74.
- (35) REUSENS B., REMACLE C. (2006): Programming of the endocrine pancreas by the early nutritional environment. *Int J Biochem Cell Biol.* 38 (5-6): 913-22.
- (36) SANDER M., GERMAN M.S. (1997): The beta cell transcription factors and development of the pancreas. *J. Mol. Med.* 75 (5): 327-40.
- (37) KAUNG H.G. (1994): Growth dynamics of pancreatic islet cell populations during fetal and neonatal development of the rat. *Dev Dyn.* 200 (2): 163-75.
- (38) SCAGLIA L., CAHILL C.J., FINEGOOD D.T., BONNER-WEIR S. (1997): Apoptosis participates in the remodeling of the endocrine pancreas in the neonatal rat. *Endocrinology.* 138 (4): 1736-41.
- (39) DOR Y., BROWN J., MARTINEZ O.I., MELTON D.A. (2004): Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature.* 429 (6987): 41-6.
- (40) WINICK M., NOBLE A. (1966): Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J. Nutr.* 89 (3): 300-6.
- (41) ESCRIVÁ F., RODRIGUEZ C., CACHO J., ÁLVAREZ C., PORTHA B., PASCUAL-LEONE A.M. (1992): Glucose utilization and insulin action in adult rats submitted to prolonged food restriction. *Am J Physiol* 263:E1-E7.
- (42) BERNEY D.M., DESAY M., PALMER D.J., GREENWALD S., BROWN A., HALES C.N., BERRY C.L. (1997): The effects of maternal protein deprivation on the fetal rat pancreas: major structural changes and their recuperation. *J. Pathol.* 183: 109-115.
- (43) SNOECK A., REMACLE C., REUSENS B., HOETT J.J. (1990): Effect of low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol. Neonate.* 57: 107-118.
- (44) DAHRI S., SNOEK A., REUSENS-BILLEN B., REMACLE C., AND HOET J.J. (1991): Islet function in offspring of mothers on low protein diet during gestation. *Diabetes.* 40: 115-120.
- (45) BERTIN E., GANGNERAU M.N., BELLON G., BAILBE D., ARBELOT DE VACQUEUR A., PORTHA B. (2002): Development of beta-cell mass in fetuses of rats deprived of protein and/or energy in last trimester of pregnancy. *Am J. Physiol.* 283: R623-R630.
- (46) GAROFANO A., CZERNICHOW P., BRÉANT B. (1997): In utero undernutrition impairs rat beta-cell development *Diabetologia.* 40 (10): 1231-4.
- (47) AERTS L., VAN ASSCHE F.A. (1977): Rat foetal endocrine pancreas in experimental diabetes. *J. Endocrinol.* 73: 339-346.

- (48) HILL J.D., PETRIK J., ARANY E. (1998): Growth factors and the regulation of fetal growth. *Diabetes Care*. 21 (Suppl. 2): 60B-69B.
- (49) ÁLVAREZ C., MARTÍN M.A., GOYA L., BERTIN E., PORTH A. B., PASCUAL-LEONE A.M. (1997): Contrasted impact of maternal rat food restriction on the fetal endocrine pancreas. *Endocrinology*. 138: 2267-2273.
- (50) PLAGEMANN A., HARDER T., KOHLHOFF R., ROHDE W., DÖRNER G. (1997): Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia*. 40 (9): 1094-100.
- (51) AERTS L., VAN ASSCHE F.A. (2006): Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *Int. J. Biochem Cell Biol*. 38 (5-6): 894-903.
- (52) HOLEMANS K., AERTS L., VAN ASSCHE F.A. (2003): Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models. *J. Soc. Gynecol Investig*. 10 (7): 392-9.
- (53) OZANNE S.E., HALES C.N. (2002): Pre- and early postnatal nongenetic determinants of type 2 diabetes. *Expert Rev. Mol. Med*. 4 (24): 1-14.
- (54) MARTÍN M.A., ÁLVAREZ C., GOYA L., PORTH A. B., PASCUAL-LEONE A.M. (1997): Insulin secretion in adult rats that had experienced different underfeeding patterns during their development. *Am J. Physiol*. 272: E634-E640.
- (55) GAROFANO A., CZEMICHOW P., BREANT B. (1998): Beta-cell mass and proliferation following late fetal and early postnatal malnutrition in the rat. *Diabetologia*. 41: 1114-1120.
- (56) RAO R.H. (1988): Diabetes in the undernourished: coincidence or consequence? *Endocr Rev*. 9 (1): 67-87.
- (57) SNOECK A., REMACLE C., REUSENS B., HOETT J.J. (1990): Effect of low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol. Neonate*. 57: 107-118.
- (58) WILSON M.R., HUGHES S.J. (1998): Impaired glucose-stimulated insulin release in islets from adult rats malnourished during foetal-neonatal life. *Mol. Cell Endocrinol*. 142 (1-2): 41-8.
- (59) ARANTES V.C., TEIXEIRA V.P., REIS M.A., LATORRACA M.Q., LEITE A.R., CARNEIRO E.M., YAMADA A.T., BOSCHERO A.C. (2002): Expression of PDX-1 is reduced in pancreatic islets from pups of rat dams fed a low protein diet during gestation and lactation. *J. Nutr*. 132 (10): 3030-5.
- (60) MARTÍN M.A., FERNÁNDEZ E., PASCUAL-LEONE A.M., ESCRIVÁ F., ALVAREZ C. (2004): Protein calorie restriction has opposite effects on glucose metabolism and insulin gene expression in fetal and in adult rat endocrine pancreas. *Am J. Physiol*. 286: E542-E550.
- (61) BOLOKER J., GERTZ S.J., SIMMONS R.A. (2002): Gestational diabetes leads to the development of diabetes in adulthood in the rat. *Diabetes*. 51 (5): 1499-506.

- (62) STOFFERS D.A., DESAI B.M., DELEON D.D., SIMMONS R.A. (2003): Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetes*. 52 (3): 734-40.
- (63) AERTS L., HOLEMANS K., VAN ASSCHE F.A. (1990): Maternal diabetes during pregnancy: consequences for the offspring. *Diabetes Metab Rev*. 6 (3): 147-67.
- (64) KTORZA A., GIRARD J.R., KINEBANYAN M.F., PICON L. (1981): Hyperglycaemia induced by glucose infusion in the unrestrained pregnant rat during the last three days of gestation: metabolic and hormonal changes in the mother and the fetuses. *Diabetologia*. 21 (6): 569-74.
- (65) KERVRAN A., GUILLAUME M., JOST A. (1978): The endocrine pancreas of the fetus from diabetic pregnant rat. *Diabetologia*. 15 (5): 387-93.
- (66) PLAGEMANN A., HEIDRICH I., GÖTZ F., ROHDE W., DÖRNER G. (1992): Lifelong enhanced diabetes susceptibility and obesity after temporary intrahypothalamic hyperinsulinism during brain organization. *Exp. Clin Endocrinol*. 99 (2): 91-5.
- (67) HARDER T., AERTS L., FRANKE K., VAN BREE R., VAN ASSCHE F.A., PLAGEMANN A. (2001): Pancreatic islet transplantation in diabetic pregnant rats prevents acquired malformation of the ventromedial hypothalamic nucleus in their offspring. *Neurosci Lett*. 299: 85-8.
- (68) MACFARLANE W.M., READ M.L., GILLIGAN M., BUJALSKA I., DOCHERTY K. (1994): Glucose modulates the binding activity of the beta-cell transcription factor IUF1 in a phosphorylation-dependent manner. *Biochem J*. 303: 625-31.
- (69) JONAS J.C., SHARMA A., HASENKAMP W., ILKOVA H., PATANÈ G., LAYBUTT R., BONNER-WEIR S., WEIR G.C. (2002): Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to beta-cell survival during chronic hyperglycemia. *Diabetes*. 51 (2): 413-23.
- (70) PETERSEN H.V., PESHAVARIA M., PEDERSEN A.A., PHILIPPE J., STEIN R., MADSEN O.D., SERUP P. (1998): Glucose stimulates the activation domain potential of the PDX-1 homeodomain transcription factor. *FEBS Lett*. 431 (3): 362-6.
- (71) THISSEN J.P., KETELSLEGERS J.M., UNDERWOOD L.E. (1994): Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev*. 15 (1): 80-101.
- (72) PETRIK J., ARANY E., McDONALD T.J., HILL D.J. (1998): Apoptosis in the pancreatic islet cells of the neonatal rat is associated with a reduced expression of insulin-like growth factor II that may act as a survival factor. *Endocrinology*. 139: 2994-3004.
- (73) PETRIK J., REUSENS B., ARANY E., REMACLE C., COELHO C., HOET J.J., HILL D.J. (1999): A low protein diet alters the balance of islet cell replication growth factor-II. *Endocrinology*. 140: 4861-73.
- (74) GOTO Y., KAKIZAKI M., MASAKI N. (1976): Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding. *Tohoku J. Exp. Med*. 119 (1): 85-90.

- (75) MOVASSAT J., SAULNIER C., SERRADAS P., PORTHA B. (1997): Impaired development of pancreatic beta-cell mass is a primary event during the progression to diabetes in the GK rat. *Diabetologia*. 40: 916-925.
- (76) CALDERARI S., GANGNERAU M.N., ÁLVAREZ C., PORTHA B., SERRADAS P. (2007): Defective early b-cell Development in the GK rat model of type-2 diabetes: Roles of insulin-like growth factors and metabolic environment. *Diabetologia*. 50: 1463-1471.
- (77) FERNÁNDEZ E., GANGNERAU M.N., CALDERARI S., DE MIGUEL L., SERRADAS P., ESCRIVÁ F., PORTHA B., ÁLVAREZ C. (2007): The spontaneously decreased beta-cell mass and pancreatic IGF2 production in the GK fetal rat, are both improved in response to maternal undernutrition. *Diabetología*. 50: suppl. 1: 211.
- (78) OGE A., ISGANAITIS E., JIMENEZ-CHILLARON J., REAMER C., FAUCETTE R., BARRY K., PRZYBYLA R., PATTI M.E. (2007): In utero undernutrition reduces diabetes incidence in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 50 (5): 1099-108.
- (79) LI J., SAUNDERS J.C., FOWDEN A.L., DAUNCEY M.J., GILMOUR R.S. (1998): Transcriptional regulation of insulin-like growth factor-II gene expression by cortisol in fetal sheep during late gestation. *J. Biol. Chem*. 273 (17): 10586-93.
- (80) MCCUSKER R.H., CLEMMONS D.R. (1998): Role for cyclic adenosine monophosphate in modulating insulin-like growth factor binding protein secretion by muscle cells. *J. Cell Physiol*. 174 (3): 293-300.
- (81) SHARMA S., JHALA U.S., JOHNSON T., FERRERI K., LEONARD J., MONTMINY M. (1997): Hormonal regulation of an islet-specific enhancer in the pancreatic homeobox gene STF-1. *Mol. Cell Biol*. 17 (5): 2598-604.